

unknown voice. For SON contrasts, robust cerebral blood flow activation present over temporal, frontal and parietal cortices, in hippocampus and in the precuneus could be associated with speech, novelty and self recognitions processing. Familiar and non familiar voice activated the prefrontal cortex differently, suggesting different retrieval processes, although corresponding ERP response could not be differentiated.

In the fourth experiment {5 unconscious patients: 3 permanent vegetative states(PVS) and 2 minimally conscious states (MCS) } in order to most effectively define the degree and extent of possible cognitive function in unconscious patients, a complex approach - a combined ERP and PET study was applied.

Novelty P3 response was absent in response to the patient's name in permanent vegetative patients and present in one minimally conscious patient. The positron emission tomography studie revealed no significant diminution of cerebral blood flow to patient's own name in predicted regions (regions activated in the healthy population) but significant multifocal decrease of cerebral blood flow in the rest of the brain. Each patient's brain expressed a unique metabolic pattern.

This study identifies evidence of alteration of the neuro – metabolic coupling in PVS. In PVS patients, islands of relatively preserved brain metabolism in predicted regions, if they are associated with a reduction of metabolism in other cerebral regions and no evoked novelty P3 response, cannot produce consciousness. Preliminary results in our small series of PVS patients provide a strong basis for the considerable role of temporal organization of the modular nature of individual functional networks that underlie conscious brain function.

OBSAH		
1	Úvod	3
2	Teorie	3
2.1	Metody vyšetřování mozkových funkcí	3
2.2	Evokované potenciály	4
2.3	Pozitronová emisní tomografie	5
2.4	Poruchy vědomí	6
2.5	Vyšetřování kognitivní kapacity u pacientů s poruchou vědomí	8
2.5.1	Evokované potenciály a akutní stadium poruchy vědomí - kóma	8
2.5.2	Vyšetřování reziduálních kognitivních funkcí u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí	9
3	Pracovní hypotéza	10
4	Kognitivní evokované potenciály u zdravých jedinců	12
4.1	Metoda	12
4.2	Výsledky	13
4.2.1	MMN odpověď	13
4.2.2	Odpověď na novel stimuly	14
4.3	Závěr	16
5	Kognitivní evokovaný potenciál vyvolaný vlastním jménem u pacientů poruchou vědomí	16
5.1	Metoda	17
5.2	Výsledky	18
5.3	Závěr	18
5.4	Diskuse	18
6	Odpověď na vlastní jméno vyslovené známým a neznámým hlasem u skupiny zdravých jedinců detekovaná pomocí kognitivních evokovaných odpovědí a mozkového krevního průtoku pomocí pozitronové emisní tomografie	19
6.1	Metoda	19
6.2	Výsledky	22
6.2.1	Evokované odpovědi	22
6.2.2	Mozkový krevní průtok	22
6.2.3	Závěr	24
7	Vyšetření reziduální mozkové kapacity u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí pomocí registrace kognitivních evokovaných potenciálů a mozkového krevního průtoku při aktivaci vlastním jménem pacienta	24
7.1	Výsledky	25
7.2	Diskuse	27
7.3	Závěr	29

8	Celkový závěr	29
9	Bibliografie	31
10	Vlastní publikační a přednášková činnost	34

Abstract :

In recent years, a number of studies have demonstrated an important role for functional imaging (ERP and functional neuroimaging: PET and fMRI) in the identification of residual cognitive function in comatose patients.

The prediction of functional outcome after coma remains critical issue for medical care, public health and scientific interest. Evoked potentials are widely used for assessment of brain function in comatose patients. Event related potentials to simplex non vocal stimuli are reliable in predicting an awakening, but are less so in prognosticating good recovery of cognitive capacity.

In the first experiment (15 healthy subjects), we reported a series of findings from passive oddball paradigms (tone bursts as standards and deviants) including the subject's own name (SON) presented as a novel in healthy awake subjects with the goal to developing a procedure for assessing cognitive function in unconscious patients. SON was randomly uttered either by an unknown voice or by a familiar voice in the same stimulation block. Both types of novels elicited a large novelty P3 response (nP3), with slightly enhanced amplitudes in the late part of the wave for the familiar voice. The most important difference between the two types of novels was a late parietal positivity appearing after the novelty P3, only in response to the familiar voice. We tentatively associated this additional late component with recollection processes. This passive protocol could therefore provide a valuable tool for clinicians to test residual superior cognitive functions in uncooperative patients.

In the second experiment (25 comatose patients of different etiology) we investigated whether event related potentials mismatch negativity – MMN or nP3 response to SON, can help to predict good functional outcome in comatose patients. The presence of nP3 to SON is the strongest prognostic variable of good recovery of cognitive capacity (GOS > 3) with best positive predictive value and negative predictive value.

In the third experiment (10 healthy subjects), a combined ERP and PET study, the SON uttered by an unknown voice and the SON uttered by a familiar voice were presented in separate blocks with standard and deviants stimuli, in attempt to identify brain correlates of duration MMN and response to SON uttered by familiar or

Mraček J., Holečková I., Mork J., Ševčík P., Rohan V.

Časná karotická endarterektomie pro kritickou reziduální stenózu krkavice po intravenózní trombolýze pro akutní CMP. Neurovaskulární kongres, 36. české a slovenské cerebrovaskulární sympozium, 8. neurosonologické dny, 4. – 6.3. 2008, Ostrava

Lavička P., Holečková I., Šrogl J., Smažinková A., Zemanová E.

Možnosti odhadu prognózy a vývoje klinického stavu u pacientů s kraniocerebrálním poraněním. Večer neurochirurgického oddělení – pracovní schůze ČSJEP, 19.3.2008, Plzeň

1 Úvod

Pokroky v intenzivní medicíně a resuscitaci zvýšily počet pacientů, kteří přežívají akutní mozková poškození. Na druhou stranu však přibývá pacientů s dlouhodobými nezvratnými poruchami vědomí.

V Evropě se jedná o 35 tisíc pacientů s permanentním vegetativním stavem/ rok, kteří představují velký sociálně – ekonomický problém celosvětového zdravotnictví. Rozhodnutí o stupni poskytované léčby těmto pacientům naráží na etické a legislativní problémy, které jsou dány obtížným průkazem úplné ztráty jejich kognitivních funkcí. Rutinní klinická a zobrazovací vyšetření nám nepřinášejí dostatečné informace k posouzení kognitivní kapacity těchto pacientů.

Je důležité dokázat identifikovat již v akutní fázi poruchy vědomí pacienty, pro které existuje pravděpodobnost návratu k vědomí a těm poskytnout maximální léčbu. Naopak nestupňovat léčbu u pacientů, u kterých neexistuje možnost návratu k vědomí.

Studie k průkazu zachované kognitivní kapacity a posouzení kvality eventuálních reziduálních kognitivních funkcí pacientů s poruchou vědomí jsou tedy žádoucí.

2 Teorie

2.1 Metody vyšetřování mozkových funkcí

Mozkovou aktivitu můžeme vyšetřovat a sledovat pomocí dvou skupin komplementárních funkčních vyšetřovacích metod mozku

1. funkční zobrazovací metody (PET - pozitronová emisní tomografie a fMRI - funkční magnetická rezonance)
2. elektrofyziologické metody (EEG —elektroencefalografie EP- evokované potenciály, MEG - magnetoencefalografie).

Pro své vlastnosti jsou tyto dvě skupiny komplementární, vzájemně se doplňují.

Funkční zobrazovací metody mají dobrou rozlišovací schopnost prostorovou (fMRI cca 3 mm, PET cca 5 mm na rozdíl od EEG více jak 6 mm) a informují nás o procesech probíhajících na úrovni arteriálních kapilár či venul. Funkční elektrofyziologické metody naopak mají dobrou rozlišovací schopnost časovou (EEG cca 1 ms na rozdíl od fMRI cca 1-6 sec, PET 90 s) a informují nás o dějích na

úrovni neuronálních dendritů. Trendem v kognitivních neurovědách, je studium mozkových funkcí pomocí současné registrace odpovědi více metod, které podávají informace o časoprostorových souvislostech studovaných mozkových procesů .

V této práci jsme vyšetřovali kognitivní funkce mozku pomocí detekce odpovědi na komplexní sluchové stimuly, k tomu jsme zvolili techniku kognitivních evokovaných potenciálů (ERPs – event related potentials) a měření změn mozkového krevního průtoku pomocí pozitronové emisní tomografie (PET).

2.2 Evokované potenciály (EP)

EP odpovídají modifikacím EEG signálu provokovanými různými senzoryckými stimuly.

Představují změny elektrického napětí mozku vyvolané stimulem a jsou zobrazovány ve formě výchylek (vrcholy) pod (pozitivní výchylka – označovaná P) a nad (negativní výchylka - označovaná N) bazální linii. Jednotlivé vrcholy se vyskytují s určitou latencí po stimulu a kromě označení písmenem N či P jsou dále určeny číslem, které přibližně odpovídá latenci (v milisekundách) objevení se po stimulu (vrchol N20: negativní výchylka s latencí 20 ms po stimulu). EP jsou zobrazovány ve formě křivek či potenciálových map . Dále můžeme prostorovou derivací potenciálové mapy určit mapy proudové denzity (SCD – scalp current density).

EP dělíme na:

- exogenní , které odpovídají percepci senzoryckého podnětu a probíhají bez aktivní účasti subjektu na zpracování podnětu (BAEP: brain stem auditory evoked potentials, SEP: somatosenzory evoked potentials, MLAEP: middle latency auditory evoked potentials, MEP: motor evoked potentials, VEP: visual evoked potentials).
- kognitivní (ERP – event related potentials), které odpovídají určité kognitivní funkci a vyžadují již aktivní (volní či mimovolní) účast subjektu na zpracování stimulu.

4. Česko – slovenský foniatrický kongres, 17. celostátní foniatrické dny Evy Sedláčkové,

14. konference asociace klinických logopedů ČR, 21.-23.9.2006, Ostrava

Holečková I., Fischer C., Morlet C., Coste N.

Reziduální kognitivní kapacita u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí: ERP a PET studie. 54. společný sjezd České a Slovenské společnosti klinické neurofyziologie

25.-26.10.2007 Brno

Holečková I., Fischer C., Morlet D., Coste N.

Akinetický mutismus – elektrofyziologická a PET studie. Pracovní dny České neurochirurgické společnosti ČLS JEP. 13. – 15.6.2007, Špindlerův Mlýn - Bedřichov

Hájková P., Šmíd M., Mokrejš J., Holečková I.

Nové aspekty v kardiochirurgické péči v souvislosti se stárnoucí populací.

XI. lázeňské kardiiovaskulární dny . Leden 2007, Konstantinovy Lázně.

Holečková I., Štruncová P., Smažinková A., Navrátil L., Mraček J., Šrogl J., Lavička P.

Terminologie, diagnostika a škály k posuzování vývoje dlouhodobě komatózních pacientů.

Večer neurochirurgického oddělení – pracovní schůze ČSJEP, 19.3.2008, Plzeň

Holečková I.

Principy peroperační elektrofyziologie při revizích poraněných periferních nervů.

XV. postgraduální kurz v neurochirurgii , 2. – 4.4. 2008, Hradec Králové

Mraček J., Holečková I., Mork J.

Kombinovaná revaskularizace myokardu a karotická endarterektomie – neurochirurgický přístup. Postgraduální lékařské dny Plzeň 2008, 12.-14.2.2008, Plzeň

Choc M., Holečková I., Vacek P.

Chirurgická léčba intramedulárních kavernózních angiomů (naše zkušenosti).

Neurovaskulární kongres, 36. české a slovenské cerebrovaskulární symposium,

8. neurosonologické dny, 4. – 6.3. 2008, Ostrava

Prognostická hodnota evokovaných potenciálů při posuzování návratu k vědomí u komatózních pacientů. Pracovní dny České neurochirurgické společnosti ČLS JEP, 22.-24.11.2006, Plzeň

Holečková I.

Prognostická hodnota evokovaných potenciálů při posuzování návratu k vědomí u komatózních pacientů. 53. společný sjezd České a Slovenské společnosti klinické neurofyzologie, Praha, 30.11-1.12.2006

Runt V., Choc M., Mraček J., Richtr P., Lavička P., Holečková I., Herejková I., Šlauf F., Novák M.

Naše současné postupy při řešení mozkových aneuryzmat.

Postgraduální lékařské dny Plzeň, 16.-17. 2. 2006, Plzeň

Mraček J., Richtr P., Holečková I., Choc M.

Nové pohledy na indikace a timing karotické endarterektomie.

Postgraduální lékařské dny Plzeň, 16.-17. 2. 2006, Plzeň

Mraček J., Richtr P., Holečková I., Choc M.

Nové názory na indikace a timing karotické endarterektomie.

Kuncův memoriál 2006, 16.-17. 3. 2006, Praha

Holečková I.

Prognostická hodnota evokovaných potenciálů při posuzování návratu k vědomí u komatózních pacientů. 53. společný sjezd České a Slovenské společnosti klinické neurofyzologie, Praha, 30.11-1.12.2006

Frdlík J., Holečková I., Hájek T.

Elektrofyzilogická monitorace nemocných s vysokým rizikem neurologických komplikací během operací v mimotělním oběhu.

Večer Kardiochirurgického oddělení – pracovní schůze ČSJEP, Plzeň 7.6.2006

Mraček J., Richtr P., Holečková I., Choc M.

Nové úhly pohledu na benefit karotické endarterektomie. XXXIV. Mezinárodní česko-slovenské neurovaskulární sympozium., 15.-16. 6. 2006, Zlín

Červený V., Beneš J., Holečková I.

Celková anestezie a mikroendarterektomie ACI. 13. kongres ČSARIM a 12. Minářovy dny, 13 – 15.9.2006, Praha

Herejková I., Ferda J., Holečková I., Choc M., Řihánek P.

Logopedická péče o polyglotní pacientku s tumorem ve fatické oblasti.

Kognitivní evokované potenciály využívané k vyšetřování kognitivních funkcí u pacientů s poruchou vědomí jsou

- Mismatch Negativity MMN: negativní komponenta s latencí 150 - 200 ms

Vzniká rozdílem mezi odpovědí na deviantní a standardní stimulus. Reprezentuje podvědomou detekci fyzikálních rozdílů mezi dvěma stimuly. Generátory odpovědi se nacházejí v temporálním a frontálním kortexu (Naaanen, Gaillard et al. 1978).

- Vlna P3 – pozitivní komponenta s latencí kolem 300 ms po stimulu

Nejedná se o jednu komponentu, ale rodinu různých typů odpovědi P3 (P3a, P3b, novelty P3). Přítomnost a výbavnost jednotlivé složky této komponenty závisí na charakteru užitých stimulů, interakci mezi nimi a na použitém protokolu.

Přítomnost jednotlivých subkomponent P3 odpovědi je ovlivněna interakcí procesů jako je reakce orientace, pozornost, kategorizace, dlouhodobá a krátkodobá paměť a je tedy generována z různých oblastí mozku (Courchesne, Hillyard et al. 1975; Squires, Squires et al. 1975; Polich 2003).

2.3 Pozitronová emisní tomografie (PET)

Je zobrazovací metoda, která umožňuje studovat metabolismus různých molekul v lidském těle. Do těla jsou vpraveny radioaktivní molekuly, které se inkorporují na místa molekul biologických. Měření radioaktivní emise těchto molekul nám určuje místo a kvalitu jejich metabolismu. Pro měření mozkového krevního průtoku je užívána voda značená těžkým kyslíkem $[^{15}O]H_2O$. Lokálně zvýšený mozkový krevní průtok nás informuje o probíhající aktivitě v této oblasti a může být použit k funkční lokalizaci struktur mozku, které se podílejí na určitých kognitivních procesech.

2.4 Poruchy vědomí

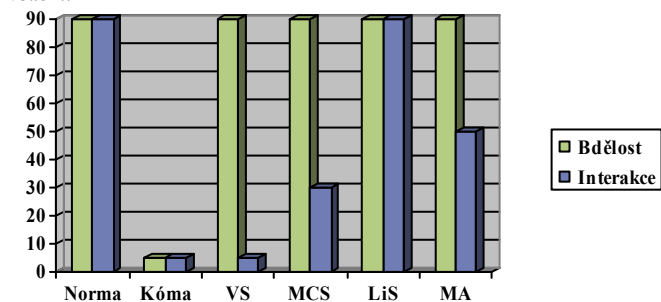
Dosud nebyla podána obecně akceptovatelná teorie vědomí. Pro potřeby klinických neurověd byly definovány dvě dimenze vědomí :

- bdělost
- uvědomování si sebe sama a okolí se schopností reagovat na podněty z vnějšího a vnitřního prostředí

Porucha rovnováhy mezi složkami vědomí podmiňuje různé typy poruchy vědomí.

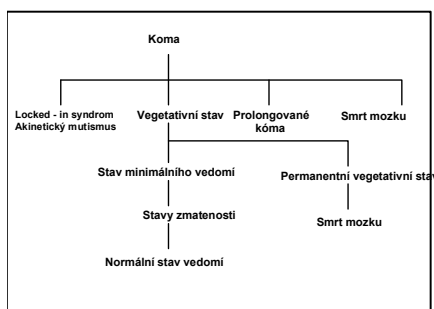
(Obrázek 1)

Obrázek 1 : Různé klinické projevy poruchy vědomí na základě alterace složek vědomí



Modifikace poruch vědomí jsou charakterizovány svou dynamikou (Obrázek 2).

Obrázek 2 : Dynamická následnost poruch vědomí



Večer neurochirurgického oddělení – pracovní schůze ČSJEP, Plzeň 16.3.2005

Holečková I., Bludovský D., Choc M., Navrátil L., Mraček J., Rohan V., Herejková I.

Pre i peroperační lokalizace funkčně významných korových oblastí mozku – naše zkušenosti u skupiny 40 pacientů s lézemi v eloquentních oblastech mozku.

Pracovní dny České neurochirurgické společnosti , Praha, 30.11. – 2.12.2005

Runt V., Rohan V., Holečková I.

Diagnostika a chirurgická léčba gliomů.

Postgraduální lékařské dny Plzeň 2005, 17. – 18. února 2005

Bludovský D., Holečková I., Židek S.

Diagnostika a chirurgická léčba nádorů páteře a míchy.

Postgraduální lékařské dny Plzeň 2005, 17. -18. února 2005

Židek S., Holečková I, Choc M.

Využití elektrofyziologie ve spondylochirurgii

Kuncův memoriál 2005, Praha 24. -25. března 2005

Frdlík J., Hájek T., Holečková I.

Elektrofyziologická monitorace mozkových funkcí během kardiochirurgických operací u nemocných se zvýšeným rizikem neurologických komplikací.

VII. Kardionesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí, Pardubice, 28. – 30. dubna

Choc M., Holečková I.

Peroperační navigace tumorů a cévních lézí mozku.

5. Chebská neurologická konference, Cheb, 21. – 22. října 2005

Mraček J., Richt P., Holečková I.

Neurochirurgický pohled na léčbu stenózy krkavice.

5. Chebská neurologická konference, Cheb, 21. – 22. října 2005

Holečková I., Mraček J., Bludovský D., Richt P.

Úloha elektrofyziologického monitorování při karotické endarterektomií.

Postgraduální lékařské dny Plzeň, 16. -17. 2. 2006, Plzeň

Holečková I.

Evokované potenciály v diagnostice smrti mozku.

Večer neurochirurgického oddělení – pracovní schůze ČSJEP, Plzeň 22.3.2006

Holečková I.

Holečková I.

Elektrofyzilogické vyšetřování komatózních pacientů léčených na neurochirurgickém JIP.

Večer neurochirurgického oddělení, Plzeň, 20. března 2002 – pracovní schůze ČSJEP

Bludovský D., Holečková I.

Peroperační elektrofyziologický monitoring. Seminář cévní neurochirurgie a invazivní neuradiologie, Plzeň, 24. listopadu 2002

Choc M., Šlauf F., Richtr P., Holečková I., Herejková I., Lavička P.

Interdisciplinární spolupráce při diagnostice a léčbě cévních lézí mozkových.

Kongres klinické neurologie, Praha 5. – 7. prosinec 2002

Choc M., Šlauf F., Richtr P., Holečková I., Herejková I., Lavička P.

Interdisciplinární spolupráce při diagnostice a léčbě cévních lézí mozkových.

večer neurochirurgického oddělení, Plzeň, 19. března 2003 – pracovní schůze ČSJEP.

Mraček J., Holečková I., Choc M.

Nitrolebeční hypotenze jako příčina EP záchvatů.

Pracovní dny České neurochirurgické společnosti, Praha, 6-8. listopadu 2003

Rohan V., Holečková I.

Výskyt epileptických záchvatů u nemocných po úrazu hlavy.

Pracovní dny České neurochirurgické společnosti, Praha, 6 - 8. listopadu 2003

Richtr P., Mraček J., Bludovský D., Lavička P., Holečková I.

Perioperační péče o pacienty podstupující karotickou mikroendarterektomií na neurochirurgii v Plzni XI. Minářovy dny, Praha, 13. - 14.5. 2004

Židek S., Holečková I., Choc M., Bludovský D.

Spolupráce neurochirurga a elektrofyziologa při diagnostice a léčbě pacientů s onemocněním páteře, míchy a kořenů míšních, V: výroční kongres České spondylochirurgické společnosti ČLS JEP, 17. – 19. října 2004, Praha

Holečková I., Choc M., Rohan V., Bludovský D.

Úloha elektrofyziologa při operacích ve funkčně důležitých oblastech mozku.

V této práci budeme vyšetřovat pacienty s různým druhem poruchy vědomí, proto je nyní budeme definovat.

Vegetativní stav (Vegetative state - VS) je porucha vědomí, která je charakterizována přítomností bdělosti a úplnou ztrátou schopnosti interakce.

Diagnóza je založena na splnění všech následujících kritérií

1. Absence vědomí sebe samého a okolí
 2. Absence reprodukovatelné, konsistentní reakce na podněty vnějšího prostředí
 3. Absence porozumění a produkce řeči
 4. Zachování cyklu spánků / bdění
 5. Zachování vitálních funkcí
 6. Inkontinence moči a stolice
 7. Zachování reflexů mozkového kmene a reflexů míšních
- Přetrvává – li vegetativní stav posttraumatické etiologie více jak 12 měsíců a u postanoxické poruchy vědomí více jak 6 měsíců, je považován za definitivní a označen jako permanentní vegetativní stav (PVS).

Od této klinické jednotky se málo liší následující stav – stav minimálního vědomí (minimally conscious state – MCS), který je charakterizován přítomností bdělosti a nepatrnými projevy schopnosti interakce. Diagnóza je založena na přítomnosti alespoň jednoho z následujících projevů schopnosti interakce s okolím.

1. Komunikace pomocí verbálního (nebo pomocí gest) kódu ano/ne
2. Přítomnost odpovědi na jednoduché podněty
3. Srozumitelná verbalizace
4. Vědomá či afektivní reakce na emocionálně silné, významné či familiární stimuly
5. Sledování předmětu v zorném poli

Následující stav bývá označován jako subkategorie stavu minimálního vědomí.

Akinetický mutismus (mutism akinetic - MA), který je charakterizován abnormitami chování zahrnující redukcí spontánní aktivity a pomalostí. Nejedná se o poruchu vnímání, ale poruchu exekuce, iniciace, emocionality. Klinicky se projevuje akinézou, apatií, abulií, afázií.

Klinická symptomatologie, vyjádřená v různém stupni, je závislá od postižených struktur. Vzniká při postižení orbito frontálního kortexu, přední části gyrus cinguli a septi pellucidi, suplementární motorická area, dorso- laterální prefrontální kortex, mesencephalon, paramediální meso- diencefalická retikulární formace, thalamus, basální ganglia, porucha spojení retikulo- kortikálního a kortiko- limbického.

2.5 Vyšetřování kognitivní kapacity u pacientů s poruchou vědomí

2.5.1 Evokované potenciály a akutní stadium poruchy vědomí - kóma

Normální kmenový sluchový potenciál (BAEP) nemá prognostickou hodnotu ve vztahu k návratu k vědomí, jeho nevybavnost představuje nepříznivou prognózu ve vztahu k přežití.

Publikace týkající se prognostické hodnoty evokovaných odpovědí z primárních kortexů (SEP, MLAEP) ukázaly, že jejich specifita a senzitivita není dostatečná pro předpověď dobré prognózy, tedy návratu k vědomí, a osciluje mezi 30 – 86 %. Avšak absence evokovaných odpovědí z primárních kortexů je spojena s nepříznivou prognózou návratu k vědomí a jejich negativní prognostická hodnota je vysoká, osciluje mezi 98,5 – 100 %, podle etiologie komatózního stavu.

Pro možnost předpovědi dobré prognózy (tedy návratu k vědomí) jsou využívány kognitivní evokované potenciály, vyvolané sluchovými tonálními stimuly (komponenta MMN a P3). Publikované studie potvrdily, že vybavnost těchto komponent u komatózních pacientů má vysokou pozitivní prognostickou hodnotu návratu k vědomí (88,6 - 100%), ale v žádném případě nevypovídají o kvalitě reziduálních kognitivních funkcí. Jejich nevybavnost však neznamená prognózu nepříznivou.

Přednášková činnost – tuzemská

Židek S., Runt V., Holečková I.

Traumatické výhřezy krčních meziobratlových plotének
Večer neurochirurgického oddělení, Plzeň 22. března 2000 pracovní schůze ČSJEP

Runt V., Vacek P., Holečková I.

Chirurgické léčení kraniostenózy
35. dny dětské neurologie, Milovy, 18. – 20. května 2000

Holečková I., Choc M., Lavička P., Rohan V.

Elektrofyzilogické monitorování – jedna z možností sledování perfúze mozku u pacientů operovaných v poloze vsedě
Pracovní dny české neurochirurgické společnosti, Všemina u Zlína, 5. – 6. října 2000

L., Holečková I., Runt V.

Operační léčba syndromu karpálního tunelu pomocí retinakulotomu.
Postgraduální lékařské dny, Plzeň, 15.- 16. února 2001

Runt V., Holečková I., Choc M., S. Suchá

Mikrochirurgická karotická endarterektomie s peroperačním elektrofyziologickým sledováním mozkových funkcí
Večer neurochirurgického oddělení, Plzeň, 21. března 2001 – pracovní schůze ČSJEP

Holečková I.

Elektrofyzilogické monitorování během operace stenózy karotid
Pracovní schůze spolku lékařů v Plzni 22.3.2001

Holečková I., Choc M., Runt V., Navrátil L., Rohan V.

SEP n. medianus – zvrát fáze a přímá stimulace motorického kortexu při operacích v centrální krajině
Kuncův memoriál, Praha, 22.- 23. března 2001

Holečková I., Choc M., Bludovský D., Navrátil L.

Monitoring of Spinal Motor and Sensory Pathways during the Spinal Cord Surgery
Pracovní dny České neurochirurgické společnosti, České Budějovice, 4. – 5. října 2001

Rohan V., Navrátil L., Holečková I.

Léčba syndromu ulnářního sulku prostou dekompresí či přední subkutánní transpozicí n. ulnaris. Pracovní dny České neurochirurgické společnosti, České Budějovice, 4. – 5. října 2001

patients comateux, Communication Société Française de Neurologie, Paris, 18 janvier 2007

Postery – mezinárodní kongresy a kongresy v zahraničí

1. Holečková I., Bludovský D., Choc M., Mracek J.: Carotid surgery electrophysiological monitoring: somatosensory evoked potentials versus electroencephalography.

11th European Congress of Clinical Neurophysiology, Barcelona, Spain, 24. – 28. srpen 2002

2. Holečková I., Frdlík J., Bludovský D., Hájek T.: Cardiopulmonary bypass and cognitive brain function measured before and after cardiac surgery by series of event related potentials and psychometric tests, 8th EFNS Congress, 4.-7. september 2004, Paris, France

3. Holečková I.: La réponse électrophysiologique au propre prénom prononcé par voix familière comme indicateur d'une capacité cognitive résiduelle chez les comateux,

15èmes Rencontres régionales de la recherche, le 18 octobre 2004, Lyon, France

4. Frdlík, J., Hájek, T., Holečková, I.: Electrophysiological monitoring during cardiac surgery in high-risk patients, 9th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine, Buenos Aires 27.-31.8. 2005, poster č. 175

5. Morlet D., Holečková I., Delpuech C., Fischer C.: La réponse électrophysiologique au propre prénom prononcé par une voix familière: Le témoin d'un traitement cognitif chez certains comateux, Journée scientifique de l'IFNL, 27.9.2006, Lyon, France

2.5.2 Vyšetřování reziduálních kognitivních funkcí u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí

Studie zabývající se vyšetřováním eventuální reziduální kognitivní kapacity pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí nejsou početné (od počátku devadesátých let minulého století dosud proběhlo něco kolem třech desítek studií, které vyšetřily necelou stovku pacientů).

Vyšetření bazálního metabolismu glukózy mozku pomocí PET-FDG (fluor deoxy glukóza) ukázalo redukci bazálního metabolismu u pacientů ve vegetativním stavu na 40 – 50 % hodnot zdravých jedinců.

Funkční zobrazovací studie vyšetřením změn mozkového krevního průtoku vyvolaných senzoryckými stimuly prokázaly, že u pacientů ve VS je zachována aktivita primárních senzoryckých kortexů a nelze vybavit aktivitu z oblasti asociačních kortexů (Laureys, Lemaire et al. 1999; Laureys, Faymonville et al. 2000; Laureys, Antoine et al. 2002; Boly, Faymonville et al. 2005).

Tyto výsledky nekorelují s výsledky studií elektrofyziologických, které u většiny vegetativních pacientů prokázaly poruchu již na úrovni primárních kortexů (Walser, Mattle et al. 1985; Guerit 2001).

Studie, které hodnotily odpovědi na stimuly komplexnější, potvrdily, že tyto jsou schopny vyvolat odpověď u pacientů s poruchou vědomí stejnou nebo podobnou odpovědím zdravých jedinců. Předpokládá se, že u pacientů existují ostrůvky zachované kognitivní aktivity, která však nekoreluje s chováním – klinickým stavem pacientů. Soudí se, že tato diskrepance je vyvolána porušeným propojením a koordinací mezi jednotlivými okrsky zachované kognitivní aktivity těchto pacientů. Reziduální ostrůvkovitá kognitivní schopnost byla prokázána jak u pacientů MCS tak i u pacientů ve VS, tedy u dvou klinicky rozdílných stavů.

3 Pracovní hypotéza

Překvapivý průkaz zachované kognitivní schopnosti u některých pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí evokuje myšlenku, zda cíleně zaměřená, systematická rehabilitační léčba by u těchto pacientů nemohla vést ke zlepšení jejich stavu.

Další studie, které by zpřesnily diagnostiku a odhalily tak pacienty se zachovanou kognitivní schopností, jež by měli naději na zlepšení stavu, jsou žádoucí.

Jak bylo uvedeno výše, kognitivní evokované potenciály mají vysokou pozitivní prognostickou hodnotu ve vztahu k návratu k vědomí, ale jejich nevýbavnost návrat vědomí nevylučuje a navíc nevypovídají o kvalitě reziduálních kognitivních funkcí pacientů.

K určení kvality reziduálních kognitivních funkcí je třeba zvolit komplexnější vyšetřovací protokoly (protokoly k vyšetření sémantických funkcí s použitím kongruentních a nekongruentních slovních spojení a vět).

Další způsobů jak zvýšit specificitu kognitivních evokovaných potenciálů pro prognózu kvalitního vědomí, je možnost použití komplexnějšího stimulu, který bude nosičem významné informace pro pacienta (např. muzikální, emocionální, křik, pláč či slovní).

Tento předpoklad, nás vedl tomu, použít jako komplexní stimulus vlastní jméno pacienta.

Vlastní jméno je pro každého z nás silný stimulus, má pro každého osobní a emocionální význam, ale pro všechny identickou hodnotu (Moray 1959, Damasio, Grabowski et al. 1996; Gorno-Tempini, Price et al. 1998; Proverbio, Lilli et al. 2001). Je to familiární stimulus, což je dáno jeho opakovaným užíváním během života každého jedince a automaticky mimovolně přitahuje naši pozornost. Je detekován snadněji než jiná slova (Wood and Cowan 1995; Mack, Pappas et al. 2002; Harris and Pashler 2004).

Bylo prokázáno, že vlastní jméno vyvolává kognitivní evokovanou odpověď P3 (Berlad and Pratt 1995) a to i u pacientů s poruchou vědomí (Laureys, Perrin et al. 2004; Perrin, Maquet et al. 2005; Staffen, Kronbichler et al. 2006).

Vlastní jméno pacienta jsme tedy zařadili do klasického pasivního MMN odd ball protokolu.

4. Mraček J., Choc M., Mraček Z., Holečková I.: Syndrom krční transverzální míšní léze po operaci v zadní jámě lebeční v operační poloze vsedě, Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2006,(3), 69/102 : 226-230

Přednášková činnost – mezinárodní kongresy a kongresy v zahraničí

1. Holečková I.: La réponse électrophysiologique au propre prénom prononcé par voix familière comme indicateur d'une capacité cognitive résiduelle chez les comateux,

15^{èmes} Rencontres régionales de la recherche, Lyon, France, 18. října 2004

2. Vacek P., Navrátil L., Holečková I.: Therapy of the carpal tunnel syndrome using reitnacuлотom, 3rd Congress of the Slovak Neurosurgical Society with International Participation, Stará Lesná, High Tatras, 14.-16.October 2004

3. Holečková I.: La réponse électrophysiologique au propre prénom prononcé par voix familière comme indicateur d'une capacité cognitive résiduelle chez les comateux – étude pilote chez sujets sains, Conférence invitée , INSERM,U 821, Lyon, France

4. Holečková I, Morlet D., Giard M-H., Delpuech C., Fischer C.: Réponse EEG évoquée par le propre prénom du sujet prononcé par une voix familière dans un paradigme oddball passif, Congres de Neurosciences Cognitives- Journée Attention et Emotions, le 17 mai 2005,Lille,France

5. Fischer C., Luauté J., Holečková I., Morlet D., Mauguière F.:Persistence de processus cognitifs et pronostic d'éveil chez les

10 Vlastní publikační a přednášková činnost

Publikace se vztahem k tématu dizertace

1. Holeckova I., Fischer C., Giard M.H., Delpuech C., Morlet D.: Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice, Brain Research, 2006, (1082):142-152

2. Holeckova I., Fischer C., Morlet D., Delpuech C., Costes N., Mauguière F.: Subject's own name as a novel in a MMN design: A combined ERP and PET study, Brain Research, 2008, (1189): 152-165

3. Holečková I. : Prognostická hodnota evokovaných potenciálů při posuzování návratu k vědomí u komatózních pacientů, Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 2006, Suppl. 3, 69/102: 13-14

Další publikační činnost

1. Holečková I., Bludovský D., Choc M., Mracek J.: Carotid surgery electrophysiological monitoring: somatosensory evoked potentials versus electroencephalography.

Clinical Neurophysiology, 2002, Volume 113, (Suppl.1): S75 (P5-09)

2. Navrátil L., Holečková I. Runt V.: Léčba syndromu karpálního tunelu retinakulotomem

Bolest, časopis pro studium a léčbu bolesti, 2002, ročník 5, číslo 1: 46 -51

3. Mráček J., Ríchnr P., Bludovský D. Holečková I. Karotická mikroendarterektomie,

Časopis lékařů českých , 2003, (9) : 541-544

Naším cílem bylo nejdříve porovnat prognostickou hodnotu elektrofyziologické odpovědi vyvolané vlastním jménem (P3) s prognostickou hodnotou tonální MMN odpovědi. Dále se pokusit určit vztah mezi výbavností odpovědi na vlastní jméno a kvalitou reziduální kognitivní kapacity pacienta.

Nakonec pomocí současné registrace změn mozkového krevního průtoku a elektrofyziologické odpovědi na vlastní jméno přesněji definovat přítomnost, úroveň a lokalizaci eventuálních reziduálních kognitivních procesů u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí.

Dizertační práce se skládá ze čtyř částí :

1. Elektrofyziologická studie u zdravých jedinců , v které jsme určili jednotlivé komponenty elektrofyziologické odpovědi a jejich rozdíly mezi odpovědi vyvolanou vlastním jménem vysloveným známou osobou, neznámou osobou a nonvokálním stimulem
2. Elektrofyziologická studie u pacientů v akutní fázi komatózního stavu ,ve které jsme porovnali prognostickou hodnotu elektrofyziologické odpovědi vyvolané vlastním jménem (P3) s prognostickou hodnotou tonální MMN odpovědi a určili jsme korelaci mezi výbavností odpovědi na vlastní jméno a kvalitou reziduální kognitivní kapacity pacienta.
3. Bimodální studie (PET a ERP) u zdravých jedinců, ve které jsme lokalizovali anatomický korelát odpovědi na vlastní jméno jedince vyslovené známou a neznámou osobou.
4. Bimodální studie (PET a ERP) u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí se současnou registrací změn mozkového krevního průtoku a elektrofyziologické odpovědi na vlastní jméno , ve které jsme určili přítomnost, úroveň a lokalizaci eventuálních reziduálních kognitivních procesů pacientů

4 Kognitivní evokované potenciály u zdravých jedinců

V této části jsme určili jednotlivé komponenty elektrofyziologické odpovědi na vlastní jméno jedince vyslovené známým a neznámým hlasem a porovnali je mezi sebou a s nevokálním stimulem, stejných fyzikálních charakteristik jako vlastní jméno vyslovené známým hlasem. Tyto stimuly byly prezentovány jako novel stimulus v pasivním oddíl protokolu, tedy bez zaměření pozornosti subjektu.

Účelem bylo vytvoření protokolu, kterým by bylo možno registrovat mohutnou, dobře reprodukovatelnou ERP odpověď a byl tak vhodný pro pozdější testování kognitivních funkcí u pacientů s poruchou vědomí.

4.1 Metoda

Vyšetřená populace

Vyšetřili jsme 15 zdravých dobrovolníků, praváků s normálním sluchem (4 muže a 9 žen, prům. věku 39 let).

Stimuly :

Standardní stimulus : tone burst 800 Hz, trvání 75 ms , náběžná a sestupná část 5 ms, $p = 0,8$

Deviantní stimulus : tone burst 800 Hz, trvání 35 ms, náběžná a sestupná část 5 ms, $p = 0,14$

3 novel stimuly : každý $p = 0,02$

2 verbální stimuly:

vlastní jméno subjektu vyslovené známým hlasem

vlastní jméno subjektu vyslovené neznámým hlasem

1 nevokální stimulus

stejných fyzikálních charakteristik jako vlastní jméno

Vyšetřovací protokol :

Vyšetřování dobrovolníci byly vyšetřeni vleže binaurální stimulací, sledovali přírodovědný film a byli informováni o sluchové stimulaci, které neměli věnovat pozornost. Nebyli předem seznámeni s charakterem sluchových stimulů. Stimulace probíhala v 5 blocích o 500 stimulech. SOA byla 610 ms, kromě standardních stimulů po novel stimulu, kde SAO byla 1220 ms.

Naatanen, R., A. W. Gaillard, et al. (1978). "Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted." Acta Psychol (Amst) **42**(4): 313-29.

Owen, A. M., M. R. Coleman, et al. (2007). "Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state." Arch Neurol **64**(8): 1098-102.

Perrin, F., H. Bastuji, et al. (2000). "Functional dissociation of the early and late portions of human K-complexes." Neuroreport **11**(8): 1637-40.

Perrin, F., P. Maquet, et al. (2005). "Neural mechanisms involved in the detection of our first name: a combined ERPs and PET study." Neuropsychologia **43**(1): 12-9.

Polich, J. (2003). Detection of Change: Event-Related Potential and fMRI findings.

Proverbio, A. M., S. Lilli, et al. (2001). "ERP indexes of functional differences in brain activation during proper and common names retrieval." Neuropsychologia **39**(8): 815-27.

Squires, N. K., K. C. Squires, et al. (1975). "Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **38**(4): 387-401.

Staffen, W., M. Kronbichler, et al. (2006). "Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state." J Neurol Neurosurg Psychiatry **77**(12): 1383-4.

Walser, H., H. Mattle, et al. (1985). "Early cortical median nerve somatosensory evoked potentials. Prognostic value in anoxic coma." Arch Neurol **42**(1): 32-8.

Wood, N. and N. Cowan (1995). "The cocktail party phenomenon revisited: how frequent are attention shifts to one's name in an irrelevant auditory channel?" J Exp Psychol Learn Mem Cogn **21**(1): 255-60.

- Guerit, J. M. (2001). "L'évaluation neurophysiologique des comas, de la mort encéphalique et des états végétatifs." Marseille: SOLAL Editeurs.
- Guerit, J. M., D. Verougstraete, et al. (1999). "ERPs obtained with the auditory oddball paradigm in coma and altered states of consciousness: clinical relationships, prognostic value, and origin of components." Clin Neurophysiol **110**(7): 1260-9.
- Harris, C. R. and H. Pashler (2004). "Attention and the processing of emotional words and names: not so special after all." Psychol Sci **15**(3): 171-8.
- Kassubek, J., F. D. Juengling, et al. (2003). "Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O-H2O PET study." J Neurol Sci **212**(1-2): 85-91.
- Laureys, S., S. Antoine, et al. (2002). "Brain function in the vegetative state." Acta Neurol Belg **102**(4): 177-85.
- Laureys, S., M. E. Faymonville, et al. (2000). "Auditory processing in the vegetative state." Brain **123** (Pt 8): 1589-601.
- Laureys, S., M. E. Faymonville, et al. (2002). "Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state." Neuroimage **17**(2): 732-41.
- Laureys, S., S. Goldman, et al. (1999). "Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET." Neuroimage **9**(4): 377-82.
- Laureys, S., C. Lemaire, et al. (1999). "Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(1): 121.
- Laureys, S., F. Perrin, et al. (2007). "Self-consciousness in non-communicative patients." Conscious Cogn **16**(3): 722-41; discussion 742-5.
- Laureys, S., F. Perrin, et al. (2004). "Cerebral processing in the minimally conscious state." Neurology **63**(5): 916-8.
- Mack, A., Z. Pappas, et al. (2002). "What we see: inattention and the capture of attention by meaning." Conscious Cogn **11**(4): 488-506.
- Moray, N. (1959). "Attention in dichotic listening: affective cues and the influence of instructions." Q.J.Exp.Psychol. **11**: 56-60.

Registrace EEG : Během stimulace byl snímán 32- kanálový EEG záznam s rozložením elektrod dle systému 10- 20. Referenční elektroda byla uložena na kořeni nosu, zemnicí elektroda na čele a současně byl registrován EOG z bipolárního zapojení dvou elektrod umístěných v zevním očním koutku. Odpor elektrod byl méně než 5 kΩ. Frekvenční rozpětí 0,3 – 100 Hz. Registrovaný EEG signál byl uložen pro off line zpracování.

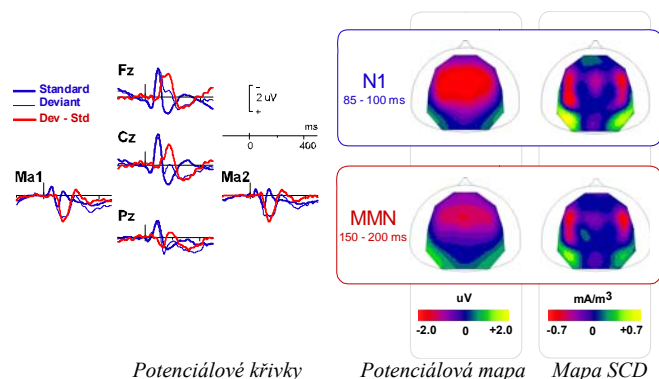
Analýza dat : ERP byly analyzovány pomocí softwarového programu (ELAN Pack) vyvinutého INSERM U 821, Lyon. Evokované odpovědi byly zprůměrněny pro každý novel stimulus a analyzovány v intervalu do 1300 ms po stimulu. Epochy kontaminované očními artefakty byly vyloučeny ze zprůměrnění. Po zprůměrnění byla bazální linie korigována vzhledem ke zprůměrněnému EEG signálu 200 ms před stimulem a signál byl dále digitálně filtrován 20 Hz. Potenciálové mapy a proudové skalpové (scap current density SCD) mapy byly kalkulovány. ERP odpovědi byly zprůměrněny pro všechny vyšetřené jedince. Amplituda hodnocených odpovědí byla určena jako průměr z empiricky definovaného intervalu kolem vrcholu každé komponenty. Statistická významnost takto detekované odpovědi byla podle potřeby určena pomocí unilaterálního t – testu, který porovnával hodnotu amplitudy vzhledem k nulové hodnotě bazální linie. Porovnání amplitudy a rozdílů ve skalpové topografii jednotlivých komponent byly provedeny pomocí ANOVA testu (faktory : typ stimulu, lokalizace na skalpu).

4.2 Výsledky

4.2.1 MMN odpověď

Rozdíl evokované odpovědi mezi deviantním a standardním stimulem vyvolal klasickou MMN odpověď. Obrázek 3

Obrázek 3 : N1 standard odpověď a MMN odpověď. Vlevo : potenciálové křivky, uprostřed : potenciálové mapy, vpravo : proudové mapy



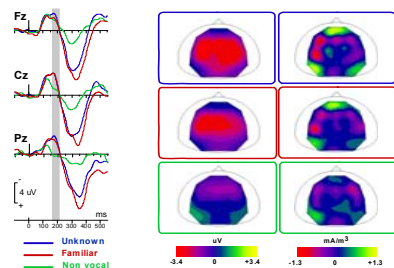
4.2.2 Odpověď na novel stimuly

Interval 165 ms - 300 ms po stimulu

Vlastní jméno jedince jako novel stimulus vyvolalo významnější odpověď než nevolkální novel stimulus již v intervalu od 165 ms do 300 ms po stimulu, která je dána větší amplitudou verbálních odpovědí, provokovanou mimovolním přestřelením pozornosti (komponenty : MMN/N2b a časná centrálně lokalizovaná fáze novelty P3). Obrázek 4 a 5.

Obrázek 4 : N2b odpověď pro novel stimuly. Vlevo : potenciálové křivky, uprostřed : potenciálové mapy, vpravo : proudové mapy

165 – 220 ms



Potenciálové křivky Potenciálová mapa Mapa SCD

9 Bibliografie

- (1994). "Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS." *N Engl J Med* **330**(21): 1499-508.
- Berlad, I. and H. Pratt (1995). "P300 in response to the subject's own name." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **96**(5): 472-4.
- Boly, M., M. E. Faymonville, et al. (2005). "Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS." *Neuropsychol Rehabil* **15**(3-4): 283-9.
- Brazdil, M., I. Rektor, et al. (2001). "Intracerebral event-related potentials to subthreshold target stimuli." *Clin Neurophysiol* **112**(4): 650-61.
- Coleman, M. R., J. M. Rodd, et al. (2007). "Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI." *Brain* **130**(Pt 10): 2494-507.
- Courchesne, E., S. A. Hillyard, et al. (1975). "Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **39**(2): 131-43.
- Damasio, H., T. J. Grabowski, et al. (1996). "A neural basis for lexical retrieval." *Nature* **380**(6574): 499-505.
- Davis, M. H., M. R. Coleman, et al. (2007). "Dissociating speech perception and comprehension at reduced levels of awareness." *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**(41): 16032-7.
- Dehaene, S. and L. Naccache (2001). "Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework." *Cognition* **79**(1-2): 1-37.
- Di, H. B., S. M. Yu, et al. (2007). "Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states." *Neurology* **68**(12): 895-9.
- Fischer, C., J. Luaute, et al. (2006). "Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis." *Crit Care Med* **34**(5): 1520-4.
- Gorno-Tempini, M. L., C. J. Price, et al. (1998). "The neural systems sustaining face and proper-name processing." *Brain* **121** (Pt 11): 2103-18.

Odpověď nP3 může sloužit již v akutním stadiu poruchy vědomí k detekci pacientů s prognózou návratu kvalitního vědomí.

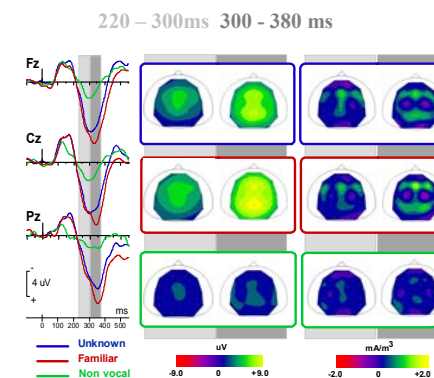
Měření změn mozkového krevního průtoku pomocí PET techniky jako odpověď na komplexní stimuly neumožňuje rozlišit jednotlivé podskupiny dlouhodobých poruch vědomí.

Další studie, pokud možno multimodální se současnou registrací více parametrů a hodnotících hierarchii kognitivních funkcí jsou žádoucí.

Interval 300 – 380 ms po stimulu

Vlastní jméno jedince vyslovené známým hlasem evokovalo rozdílnou odpověď ve srovnání s hlasem neznámým již v pozdní fázi novelty P3 (300 – 380 ms), tento rozdíl je dán větší amplitudou odpovědi pro známý hlas ($p = 0,035$), prostorová fronto – parietální distribuce odpovědi byla pro oba hlasy stejná (Obrázek 5).

Obrázek 5 : nP3 odpověď v intervalu mezi 220 – 300 ms – časná fáze, a v intervalu 300 – 380 ms pozdní fáze pro novel stimuly. Vlevo : potenciálové křivky, uprostřed : potenciálové mapy, vpravo : proudové mapy

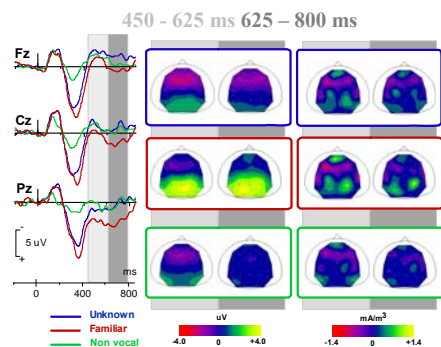


Potenciálové křivky Potenciálová mapa Mapa SCD

Interval 450 - 800 ms

Nejvýznamnější rozdíl mezi odpovědi na vlastní jméno vyslovené známým a neznámým hlasem byl v oblasti 450 - 800 ms po stimulu (oblast pomalých pozdních vln - late slow waves), kde obě odpovědi jsou disociovány jak časově tak i prostorově. Jsou složeny z frontální negativity, která má větší amplitudu pro hlas neznámý ($p = 0,005$ pro interval mezi 450 – 625 ms a $p = 0,006$ pro interval mezi 625 – 800 ms) a parietální pozitivity, která vykazuje větší amplitudu pro hlas známý (v intervalu 450 - 625 ms i v intervalu 625 – 800 ms $p = 0,001$). Rozdíl odpovědi v oblasti pomalých pozdních vln mezi oběma hlasy je dán rozdílnými kognitivními procesy (zpracování familiárního stimulu pro známý hlas či rozpoznávání stimulu) , které následují po detekci a kategorizaci stimulu.

Obrázek 6 : Pozdní pomalé vlny pro novel stimuly v intervalu mezi 450 – 625 ms a v intervalu 625 – 800 ms. Vlevo : potenciálové křivky, uprostřed : potenciálové mapy, vpravo : proudové mapy



Potenciálové křivky Potenciálová mapa Mapa SCD

4.3 Závěr

Vlastní jméno jedince zvláště, je – li vyslovené známým hlasem, vyvolává mohutnou elektrofyziologickou odpověď danou přestřelením pozornosti, kategorizací a rozpoznáním stimulu i v podmínkách pasivního odd ball protokolu. Může být tedy použito jako elektrofyziologický korelát kognitivních funkcí při vyšetřování kognitivní kapacity pacientů s poruchou vědomí spíše než stimulus nevkální.

5 Kognitivní evokovaný potenciál vyvolaný vlastním jménem u pacientů s poruchou vědomí

V této části jsem aplikovali pasivní odd ball protokol s vlastním jménem jedince jako novel stimulem u skupiny pacientů s poruchou vědomí za účelem vyšetřit kognitivní kapacitu v akutní fázi poruchy vědomí. Na základě výsledků vyšetření a jejich porovnání s výsledným klinickým stavem po 6 resp. 12 měsících, jsme pak určili prognostickou hodnotu evokované odpovědi ve vztahu k návratu vědomí a zvláště k úrovni kvality vědomí. Výsledný klinický stav byl hodnocen na základě GOS stupnice. GOS 3-5

Usuzujeme, že regiony hypoperfúze mohou představovat ložiska rozpojení dlouhých mozkových drah, které jsou esenciální pro zachování vědomí (Laureys, Goldman et al. 1999; Dehaene and Naccache 2001). Přestože tedy pacienti vykazují stejné aktivace v regionech zájmu jako zdraví jedinci, jsou – li tyto aktivace spojeny s hypoperfúzí v jiných regionech, nejsou dostatečné pro uchování vědomí a nekoreluje s behaviorálním stavem pacientů.

U pacientů, kteří vykazovali aktivace v regionech zájmu jako zdraví jedinci a současně u nich nebyla registrována ERP odpověď, můžeme usuzovat na alteraci neuro – metabolického propojení. Je u nich narušena synchronizace aktivací regionů zájmu a toto se projevuje absencí evokovaných odpovědí, které reprezentují časovou organizaci mozkových a kognitivních funkcí.

Z našich výsledků lze usuzovat, že ložiska mozkové hypoperfúze mimo regiony zájmu mohou podmiňovat poruchy synchronizace a dynamiky mozkových pochodů či naopak.

7.4 Závěr

Studiem odpovědi dlouhodobě komatózních pacientů na komplexní stimuly registrovaných pomocí ERP a mozkového krevního průtoku, jsme potvrdili výsledky předchozích studií, které ukázaly částečně zachované kognitivní funkce při zpracování komplexních stimulů u vegetativních pacientů.

Z našich výsledků můžeme usuzovat na to, že jsou - li však tyto aktivované regiony spojeny s hypoperfúzí v jiných regionech mozku a nevýbavností EP odpovědí, nejsou dostatečné pro návrat k vědomí a představují jen izolované okrsky mozkové aktivity.

Pouze na základě výsledků mozkového krevního průtoku, nejsme schopni odlišit jednotlivé podskupiny pacientů s dlouhodobými poruchami vědomí.

8 Celkový závěr :

ERP odpověď na vlastní jméno jedince (nP3) je více specifický i senzitivní ukazatel návratu ke kvalitnímu vědomí, než ERP odpověď, která představuje detekci fyzikálních rozdílů mezi stimuly (MMN).

s dlouhodobou poruchou vědomí a porovnat ji s klinickým stavem pacientů (s jejich aktuální behaviorální úrovní).

V naší skupině jsme u muticko akinetických pacientů prokázali stejnou či podobnou aktivaci v mozkových regionech zájmu tzn. v regionech, které aktivovali zdraví jedinci, pro všechny použité kontrasty.

Vegetativní pacienti nezpracovali tonální stimuly – respektive diferenci rozdílů mezi těmito stimuly, ale aktivovali stejně nebo podobně regiony pro zpracování vlastního jména a familiárního hlasu jako zdraví jedinci. To potvrzuje výsledky předchozích studií, které prokázaly, že přestože vegetativní pacienti nereagují na jednoduché stimuly, jsou schopni zpracovat komplexnější stimuly (Owen, Coleman et al. 2007).

Naše výsledky jsou dále v korelaci s výsledky studií, které prokázaly ostrůvkovité zachování kognitivní aktivity u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí (Laureys, Perrin et al. 2004; Coleman, Rodd et al. 2007; Davis, Coleman et al. 2007; Di, Yu et al. 2007).

U všech pacientů jsme však prokázali snížení mozkového krevního průtoku mimo oblasti aktivované u zdravých jedinců – mimo regiony zájmu. Tyto oblasti byly vícečetné, u každého pacienta zaujímaly různě velký objem a byly různě lokalizovány, bez souvislosti s ložiskovou lézí pacientů. Každý pacient představoval zcela individuální pattern regionů hypoperfúze, který nevykazoval žádnou zobecnitelnou, definovatelnou tendenci, ať u jednotlivých pacientů, tak u jednotlivých kognitivních procesů. Pouze u pacientů s mutismem byly regiony hypoperfúze pro většinu kontrastů menší než u pacientů vegetativních a u těchto pacientů byla také výbavná i EP odpověď, která korelovala s jejich behaviorálním stavem. Pacient (P01), u kterého jsme vybavili MMN odpověď i nP3 odpověď na vlastní jméno vyslovené známým hlasem vykazoval 52 bodů WHIM škály. U druhého pacienta s mutismem (P04), který vykazoval pouze 7 WHIM bodů, jsme vybavili pouze pozdně latentní sluchovou komponentu N1.

Statistické zhodnocení rozdílů mezi jednotlivými skupinami pacientů, však vzhledem k malému počtu vyšetřených není možné.

Ale zdá se, že výsledný klinický stav pacientů koreluje spíše s výsledky elektrofyziologickými než se změnami mozkového krevního průtoku.

představuje návrat k vědomí a GOS 4 - 5 návrat k vědomí s dobrou kvalitou vědomí.

Prognostickou hodnotu P3 odpovědi jsme porovnali s prognostickou hodnotou MMN odpovědi.

Pacienti : Vyšetřili jsme 25 pacientů – 9 žen a 16 mužů, průměrného věku 48,7 let, různé etiologie poruchy vědomí. Jednalo se o 5 pacientů v postanoxickém, 6 pacientů v posttraumatickém komatózním stavu, 3 pacienty v posttraumatickém kómatu spojeným s přechodnou hypoxií a 11 pacientů v kómatu při cévních intracerebrálních lézích.

5.1 Metoda

U všech pacientů byla provedena v akutní fázi poruchy vědomí registrace BAEP, MLAEP, MMN, P3 a klinické zhodnocení škálou GCS.

Výsledný klinický stav pacientů byl hodnocen za 6 resp. 12 měsíců po příhodě GOS škálou a WHIM škálou. U pacientů, kteří zemřeli, nebyl tento interval dodržen.

Vyšetřovací odd ball protokol

Pacienti byli vyšetřeni v intervalu 2- 30 dní od začátku poruchy vědomí. Protože nebylo možno u všech pacientů získat hlas známé osoby, bylo použito jako novel stimulu jen vlastní jméno vyslovené neznámým hlasem, ostatní podmínky stimulace a registrace byly stejné jako v části 4 této práce, pouze EEG bylo registrováno pouze na 9 svodech (F3, Fz, F4, Cz P3, Pz, P4, Ma1 a Ma2).

Získané potenciálové křivky jsou u komatózních pacientů zatíženy přítomností četných artefaktů. Jedná se o artefakty svalové a dále artefakty z elektricky nepříznivého prostředí jednotek intenzivní péče, které způsobují horší reprodukovatelnost získaných odpovědí.

Detekce odpovědi byla v první fázi provedena vizuálně, takto definovaná odpověď byla pak podrobena statistické analýze. K detekci pozitivní či negativní výchyly od bazální linie byl užit neparametrický Wilcoxonovův test. K detekci rozdílů mezi dvěma křivkami - MMN odpověď – byl použit test Kruskal Wallis.

5.2 Výsledky

Výsledný klinický stav u deseti pacientů byl GOS 1-2. Žádný pacient nedospěl do GOS 5. Žádný z pacientů s posttraumatickou etiologií poruchy vědomí neskončil s GOS 1-2. U všech pacientů, kteří skončili s GOS 1-2 byla nevýbavná odpověď nP3 a pouze u jednoho pacienta byla výbavná MMN.

Osm pacientů dospělo ke GOS 3. Odpověď MMN byla výbavná u pěti z těchto osmi pacientů, P3 byla výbavná pouze u jednoho z nich. Sedm pacientů dospělo do GOS 4. Žádný z pacientů s postanoxickou etiologií komatózního stavu nedospěl ke GOS 4, více jak polovina pacientů po traumatu dospěla ke GOS 4. U všech těchto pacientů byla výbavná nP3 odpověď a u šesti byla výbavná MMN odpověď.

Pozitivní prognostická hodnota pro návrat k dobrému vědomí je pro odpověď MMN 46 %. Odpověď nP3 vyvolaná vlastním jménem jedince má 88 % pozitivní prognostickou hodnotu pro návrat dobrého vědomí (GOS 4-5). To znamená, že přítomnost vlny nP3 téměř zdvojnásobuje pravděpodobnost návratu k dobrému vědomí ve srovnání s vlnou MMN. Přítomnost vlny MMN nezaručuje návrat k dobrému vědomí. Negativní prognostická hodnota pro návrat k dobrému vědomí vlny nP3 je 100 %. To znamená, že pacient, u kterého není výbavná vlna nP3 na vlastní jméno jedince má 100% pravděpodobnost, že se neprobere k dobrému vědomí, tzn. že jeho výsledný klinický stav bude horší než GOS 4. U vlny MMN je negativní prognostická hodnota jen 92 %.

5.3 Závěr

Odpověď nP3 na vlastní jméno jedince se tedy jeví jako lepší indikátor návratu k dobrému vědomí, než vlna MMN.

5.4 Diskuse

Protokoly používané k vyšetřování kognitivní kapacity pacientů s poruchou vědomí, které užívají tonální stimuly ukázaly, že přítomnost odpovědí na tyto stimuly představuje vysokou pravděpodobnost návratu k vědomí (88-100%). (Guerit, Verougstraete et al. 1999; Fischer, Luaute et al. 2006), ale že

průtok zcela identický, v ostatních se liší jen nevýznamně (tzn. většina oblastí je aktivována jak u zdravých jedinců tak u pacientů).

Ostatní mozkové regiony

Větší rozdíl byl zachycen v ostatních regionech mozku. Zde přítomné regiony sníženého mozkového průtoku byly mnohočetné, různě lokalizované pro každý kontrast a každého pacienta. I když se zdá, že u muticko akinetických pacientů (P01, P04) jsou tyto regiony méně četné a rozsáhlé, žádná obecná tendence ani co do lokalizace ani celkového objemu není patrná pro jednotlivé pacienty ani pro jednotlivé kontrasty. Tyto regiony nejsou vázány na ložiska anatomických lézí pacientů.

Následující tabulka ukazuje celkový objem sníženého průtoku u jednotlivých pacientů a pro jednotlivé kontrasty.

Tabulka 3 : Celkový objem sníženého mozkového průtoku v cm³ pro jednotlivý kontrast u každého pacienta

Kontrast	Pat 01	Pat 04	Pat 02	Pat 06	Pat 07
MMN	2,06	0,72	11,48	32,14	252,6
PP	2,06	41,82	80,93	7,67	1,37
VF	0,54	0,1	12,93	22,32	0,1

7.3 Diskuse

Několik desítek dosud publikovaných studií, zabývajících se vyšetřováním kognitivní kapacity pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí nebylo schopno odlišit jednotlivé podskupiny tohoto klinického stavu (permanentní vegetativní stav, minimální stav vědomí), protože u rozdílných podskupin byly nacházeny obdobné nálezy (Coleman, Rodd et al. 2007; Di, Yu et al. 2007), či se nálezy u pacientů v jednotlivé podskupině zcela odlišovaly (Laureys, Faymonville et al. 2002; Kassubek, Juengling et al. 2003).

My jsme se pokusili v této práci za současné registrace evokovaných odpovědí a změn mozkového krevního průtoku na komplexní stimulus (vlastní jméno pacienta vyslovené známým či neznámým hlasem) určit reziduální kognitivní kapacitu u pacientů

Výsledky mozkového krevního průtoku

Mozkový krevní průtok u každého pacienta jsme porovnávali s výsledky získané u zdravých jedinců.

Nejdříve jsme porovnávali regiony, které byly pro daný kontrast aktivovány u zdravých jedinců. Nazvali jsme je «regiony zájmu».

V druhé fázi jsme porovnávali změny mozkového průtoku v ostatních mozkových regionech.

Regiony zájmu

Následující tabulka ukazuje aktivaci či nepřítomnost aktivace v regionech zájmu pro každý kontrast u každého pacienta.

Tabulka 2 : Aktivace v «regionech zájmu» u jednotlivých pacientů:

A= region je aktivován, N= region není aktivován

Kontrast		P01	P04	P02	P06	P07
Regiony zájmu						
MMN						
PLT	dx	A	A	N	N	N
PP						
MTG/STS	sin	A	A	A	A	A
MTG/STS	dx	A	A	A	A	A
TPJ	dx	N	A	N	A	A
MTG	sin	A	A	A	A	A
TTG	dx	A	A	A	A	A
MTG	dx	A	A	A	A	A
Hi	dx	N	A	A	A	A
IFG	sin	A	A	A	A	N
MTG/STS	sin	A	A	N	A	A
VF						
IFG	sin	A	A	N	A	A

Výsledky mozkového krevního průtoku v regionech zájmu u pacientů překvapivě ukazují, že se výrazně neliší od průtoku zdravých jedinců. Pro některé kontrasty a u některých pacientů je

nevypovídá o kvalitě vědomí. Abychom zvýšili specificitu evokovaných odpovědí pro návrat k dobrému vědomí, použili jsme jako stimulus vlastní jméno jedince, které představuje pro každého jedince významný stimulus. Dokázali jsme, že reakce na ně je lepším indikátorem návratu k dobrému vědomí než MMN odpověď.

Samozřejmě je možné diskutovat, zda výbavnost odpovědi P3 na vlastní jméno jedince představuje opravdu kognitivní odpověď. Bylo dokumentováno, že P3 odpověď může být vyvolána i během subliminální nevědomé percepce (Brazdil, Rektor et al. 2001) a během spánku (Perrin, Bastuji et al. 2000). Opakovaná expozice vlastního jména během života může navíc využívat více méně automatické zpracování (Laureys, Perrin et al. 2007).

Každopádně P3 odpověď na vlastní jméno představuje hierarchicky vyšší proces než pouhá předpozornostní detekce rozdílů představovaná MMN odpovědí.

Naše výsledky mohou být částečně ovlivněny malým počtem vyšetřených pacientů, proto další pokračování studie s větším počtem vyšetřených pacientů je žádoucí.

6 Odpověď na vlastní jméno jedince vyslovené známým a neznámým hlasem u skupiny zdravých jedinců detekovaná pomocí kognitivních evokovaných odpovědí a mozkového krevního průtoku pomocí pozitronové emisní tomografie

V čtvrté části práce jsme určili elektrofyziologický korelát odpovědi na vlastní jméno jedince vyslovené známým a neznámým hlasem. V této šesté části práce jsme současně snímali ERP odpověď a měřili mozkový krevní průtok pomocí PET. Cílem bylo určit mozkové oblasti, které se podílejí na zpracování stimulů představujících tak anatomický korelát elektrofyziologických odpovědí. Získaná data budou sloužit jako normativní pro pozdější vyšetřování pacientů.

6.1 Metoda

Vyšetřená populace Vyšetřili jsme 10 zdravých mužů - praváků, prům. věku 28 let. Pacienti byli vyšetřeni v PET sále za současného snímání mozkového krevního průtoku a měření ERP odpovědí.

Vyšetřovací protokol

Užité sluchové stimuly byly stejné jako v části 4 této práce. Protokol byl rovněž pasivní odd ball.

Stimulační protokol musel být přizpůsoben podmínkám současné registrace mozkového průtoku pomocí PET a možnostem analýzy PET záznamu.

Subjekt byl vystaven 4 experimentálními situacím. Jednotlivé experimentální situace byly řazeny randomizovaně. Zastoupení stimulů v jednotlivých experimentálních situacích je uvedeno v tabulce. Každá experimentální situace byla opakována 4x, tedy celkem 16 měření. Délka registrace byla 1 minuta. Interval mezi jednotlivými registracemi, nutný k tomu aby radioaktivita v mozku klesla pod 5 % , byl 9 min. Celkem tedy vyšetření trvalo 16x 10 minut.

Tabulka 1: Experimentální situace – zastoupení jednotlivých stimulů

Experimentální situace	Proporcionální zastoupení stimulů v každé experimentální situaci			
	Standard (S)	Deviant (D)	PPVNF	PPVF
S	1			
SD	0.86	0.14		
SDNFV	0.82	0.14	0.04	
SDFV	0.82	0.14		0.04

Stimulus S : standard, tone burst ,800 Hz, trvání 75 ms

Stimulus D : deviantní, tone burst 800 Hz, trvání 35 ms

Stimulus PPVNF : vlastní jméno jedince vyslovené známým hlasem

Stimulus PPVF : vlastní jméno jedince vyslovené neznámým hlasem

Abychom co nejvíce přizpůsobili podmínky registrace ERP odpovědi podmínkám registrace PET , analyzovali jsme pouze stimuly, které byly registrovány během registrace PET. Tedy 4 periody, každá perioda trvala 1 minutu a byla opakována 4x. Celkem jsme analyzovali pro každou experimentální situaci 400 stimulů. V situaci SD bylo analyzováno 56 deviantních stimulů a v každé novel situaci

Vyšetřovací protokol

Stimuly i podmínky stimulace a registrace jak ERP odpovědi tak mozkového krevního průtoku byly stejné jako v části 6 této práce. Pouze počet realizovaných kontrastů byl rozdílný. Využili jsme pouze tři kontrasty :

- kontrast pro registraci fyzikálních rozdílů mezi dvěma stimuly - MMN kontrast
- kontrast pro registraci mozkového průtoku pro vlastní jméno - PP kontrast
- kontrast pro registraci rozdílů mezi vlastním jménem vysloveným známým a neznámým hlasem – tedy zpracování familiarity hlasu - VF kontrast

Pro každého pacienta a každý kontrast byla získána mapa mozkového průtoku, která pak byla porovnána s nálezem u zdravých jedinců. Tedy mapa mozkového průtoku pro každý realizovaný kontrast u každého pacienta byla odečtena od mapy příslušného kontrastu zdravých jedinců. Výsledná mapa v podobě regionů změn mozkového krevního průtoku pak představuje zóny, které byly aktivovány u zdravé populace a nejsou aktivovány u jednotlivého pacienta pro příslušný kontrast. Vzhledem k malému počtu vyšetřených pacientů nemohla být provedena skupinová analýza. Jednotlivé záznamy však byly dostatečně kvalitní aby umožnily individuální analýzu.

7.2 Výsledky

Výsledky ERP

U obou akinetických pacientů byla vybavena odpověď MMN a u jednoho pacienta i nP3 na vlastní jméno vyslovené známým hlasem. U žádného z vegetativních pacientů nebyla vybavena ERP odpověď. U pacienta na hranici mezi vegetativním stavem a minimálním stavem vědomí byla vybavena vlna N1 na standardní stimulus. MMN ani nP3 nebyly vybaveny.

6.2.3 Závěr

Vlastní jméno jedince statisticky významně aktivovalo vícečetné mozkové regiony, lze ho tedy použít k testování kognitivních funkcí u pacientů s poruchou vědomí.

Použitý protokol neumožňuje určit, které aktivované regiony odpovídají jednotlivým komponentám ERP odpovědi.

7 Vyšetření reziduální mozkové kapacity u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí pomocí registrace kognitivních evokovaných potenciálů a mozkového krevního průtoku při aktivaci vlastním jménem pacienta

V této části práce jsme vyšetřovali reziduální kognitivní kapacitu u pacientů s dlouhodobou poruchou vědomí – tzn. v permanentním vegetativním stavu a stavech příbuzných jako minimální stav vědomí a akinetický mutismus, který představuje pod kategorií minimálního stavu vědomí.

7.1 Metoda

Populace

Vyšetřili jsme pět pacientů, jednalo se o jednu ženu a čtyři muže, věk mezi 21 – 71 roky. Dva pacienti byli v permanentním vegetativním stavu postanoxické etiologie (P02 a P07), jeden pacient byl v hraničním vegetativním stavu směrem k přechodu ve stav minimálního vědomí posttraumatické etiologie (P06) a dva pacienti představovali akinetický mutismus cévní etiologie - po ruptuře intrakraniálního aneurysmatu (P01, P04). Délka poruchy vědomí se pohybovala mezi 4 – 72 měsíci.

Všichni pacienti byli hodnoceni WHIM škálou a bylo u nich provedeno měření mozkového průtoku se současnou registrací ERP odpovědi.

16 novel stimulů : 16 vlastních jmen vyslovených známým či neznámým hlasem.

Registrace a analýza EEG signálu probíhaly stejně jako v části 4 této práce.

Registrace PET signálu

Regionální mozkový krevní průtok byl měřen pomocí radioaktivní vody značené těžkým kyslíkem [^{15}O] H_2O , která byla aplikována do periferní žíly na předloktí během cca 50 sekund. Měření průtoku v mozku startovalo krátce před první detekovatelnou změnou radioaktivity v mozku. Získaná data byla rekonstruována, filtrována a prostorově normalizována. Výsledky jednotlivých situací u jednotlivých subjektů byly zprůměrněny. Statistická analýza PET obrazu byla uskutečněna pomocí SMP99 – PET template programu pro každou experimentální situaci zvlášť. Statistická významnost naměřených dat byla analyzována pomocí ANOVA testu. Výsledky jsou představeny ve formě map, které reprezentují statisticky významné rozdíly mozkového krevního průtoku pro danou situaci ($p = 0,001$ nekorigované).

Stanovením rozdílů mezi jednotlivými experimentálními situacemi, odečtením map jejich aktivací, získáme změny mozkového krevního průtoku označované jako kontrasty. Každému kontrastu odpovídá určitý kognitivní proces. Na základě námi provedených čtyř experimentálních situací jsme mohli realizovat následující kontrasty.

Kontrasty a jim odpovídající kognitivní procesy jsou následující

Kontrast	Kognitivní proces
SD - S	Zpracování rozdílů mezi tonálními stimuly (MMN)
SDNFV- SD	Zpracování vlastního jména vysloveného neznámým hlasem
SDFV- SD	Zpracování vlastního jména vysloveného známým hlasem
SDFV-SDNFV	Rozdíl mezi zpracováním známého a neznámého hlasu
SDNFV-SDFV	Rozdíl mezi zpracováním neznámého a známého hlasu

6.2 Výsledky

6.2.1 Evokované odpovědi

Rozdíl mezi stimuly deviantními a standardními evokoval MMN odpověď, po které nenásledovala vlna P3. Tzn. žádné další zpracování po detekci rozdílů mezi dvěma stimuly nenásledovalo.

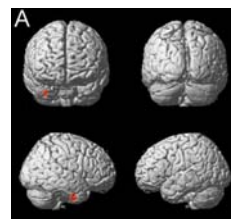
Vlastní jméno vyslovené známým i neznámým hlasem evokovalo nP3 odpověď, která se pro jednotlivé hlasy v žádném intervalu po stimulu nelišila.

Rozdíl mezi výsledky elektrofyziologické studie (část 2 této práce) a výsledky elektrofyziologickými během registrace PET jsou dány rozdíly v použitém protokolu.

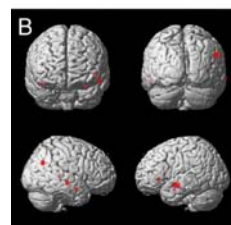
6.2.2 Mozkový krevní průtok

Následující obrázky ukazují mapy zvýšené mozkové aktivity pro jednotlivé kontrasty.

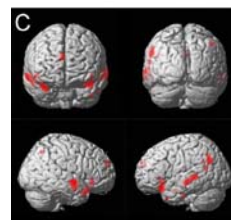
Obrázek 7: Lokalizace zvýšeného mozkového krevního průtoku pro jednotlivé kontrasty



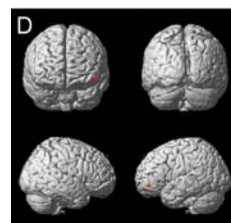
A : Zpracování fyzikálních rozdílů mezi dvěma stimuly zvýšilo mozkový krevní průtok v pólu temporálního laloku vpravo.



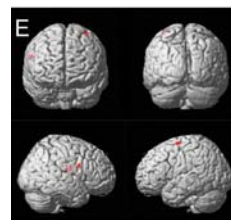
B: Zpracování vlastního jména vysloveného neznámým hlasem je lokalizováno, na základě zvýšeného mozkového krevního průtoku, v obou temporálních lalocích, v dolní laterální části frontálního laloku, v hippocampus vpravo a v oblasti temporo parietální junkce vpravo.



C: Zpracování vlastního jména vysloveného známým hlasem ukázalo rozsáhlejší aktivaci než hlas neznámý. Aktivované mozkové regiony jsou : temporální i frontální laloky oboustranně, hippocampe vlevo, temporo – parietální junkce oboustranně a precuneus vpravo.



D: Rozdíl mezi zpracováním známého a neznámého hlasu, tedy zpracování familiarity hlasu, je lokalizováno v laterální dolní části frontálního laloku vlevo.



E: Rozdíl mezi zpracováním neznámého a známého hlasu, je lokalizováno v dolní části frontálního laloku vpravo s horní části frontálního laloku vlevo